



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Magdalena Jankowska¹, Sylwia Małgorzewicz², Bolesław Rutkowski¹¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Katedra Żywności Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Zapotrzebowanie na witaminy rozpuszczalne w wodzie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego

The requirement for water-soluble vitamins in patients with chronic kidney disease in the period of conservative treatment

ABSTRACT

Vitamin deficiency is one of the forms of malnutrition. Chronic kidney disease (CKD) predisposes to this complication due to the specific diet, malabsorption, abnormal metabolism and loss of urine. Resource assessment of vitamins is difficult in chronic kidney disease due to the uncertain amount of losses associated with progressively worsening renal function. In addition, the determination of concentrations of individual water-soluble vitamins (except for vitamin B12, folic acid) is not possible under routine laboratory

practice. Knowledge of the functions and resources of vitamins in patients with low GFR is fragmented and unstructured. The problem of water soluble vitamins deficiency and their supplementation in different stages of CKD require further extensive research. However, the available recommendations on intake and supplementation of water soluble vitamins should be taken into account in daily practice.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 2, 113–117

Key words: supplementation of water-soluble vitamins, vitamin deficiency, chronic kidney disease

WSTĘP

Niedobór mikrośladników odżywczych jest jedną z form niedożywienia i wiąże się m.in. ze wzrostem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz pogorszeniem jakości życia. Niedożywienie w momencie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego ma znaczny wpływ na jego przebieg, wystąpienie powikłań oraz dalsze losy chorego [1]. Wiadomo, że chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) są szczególnie narażeni na niedożywienie, jednak wiedza o funkcji i zasobach mikrośladników odżywczych u tych pacjentów jest fragmentaryczna i nieusystematyzowana [2, 3]. Ponowne zainteresowanie tym zagadnieniem obserwowane

w ostatnich latach zbiegło się z rozwojem wiedzy na temat wzajemnych powiązań pomiędzy niedożywieniem, miażdżycą, stanem zapalnym oraz stresem oksydacyjnym [4]. Zalecenia i opinie ekspertów, a także prace badawcze w dziedzinie leczenia żywieniowego w PChN dotyczą przede wszystkim zapotrzebowania na energię, białka, węglowodany, tłuszcze, elektrolity, a spośród witamin — na witaminę D. Pozostałe witaminy, szczególnie rozpuszczalne w wodzie, są często pomijane lub traktowane marginalnie w zaleceniach, co wynika z bardzo ograniczonej ilości danych dostępnych na ten temat w literaturze [5–8]. Co więcej, większość prac dotyczy gospodarki witaminami w okresie leczenia dializami, dużo mniej wiadomo o tym problemie

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Sylwia Małgorzewicz
Katedra Żywności Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail: sylwiam@gumed.edu.pl

▶▶Dieta niskobiałkowa i niskofosforanowa ma udokumentowany wpływ na zawartość witamin rozpuszczalnych w wodzie [19]. Ograniczenie podaży białka z 60 g/dobę do 40 g/dobę prowadzi do zmniejszenia zawartości tiaminy w diecie z 1 mg do 0,6 mg, kwasu foliowego z 290 µg do 260 µg, a witaminy B6 i ryboflawiny z 1,2 mg do odpowiednio 1,0 mg oraz 0,8 mg [14, 16]. W każdym przypadku jest to ilość witaminy poniżej dobowej wartości rekomendowanej dla osób zdrowych◀◀

▶▶W zaawansowanym stadium PChN wydalanie witamin, a także ich aktywnych i nieaktywnych metabolitów znacznie się zmniejsza. Prowadzi to do bardzo wysokich stężeń witamin obserwowanych w surowicy i tkankach, przy ich jednoczesnym niedoborze◀◀

u pacjentów leczonych zachowawczo [9–13]. Tymczasem to właśnie w tym okresie możliwe jest wprowadzenie najbardziej efektywnej profilaktyki w postaci suplementacji niedoborowych mikrośladków odżywczych. Mimo udokumentowanych wskazań do takiej suplementacji, doświadczenia poszczególnych ośrodków nefrologicznych nie są w tej dziedzinie zgodne [14, 15]. Wiąże się to m.in. z trudnością w ocenie klinicznej niedoborów witamin, które przebiegają często pod maską objawów charakterystycznych dla niewydolności nerek, jak niedokrwistość czy polineuropatia [16, 17].

NIEDOBÓR WITAMIN ROZPUSZCZALNYCH W WODZIE

Wiadomo, że narażenie na niedobory witamin u chorych z PChN leczonych zachowawczo jest znaczne. Jest wiele czynników ryzyka tego powikłania. Niedostateczna podaż w diecie jest najczęściej wymienianą przyczyną niedoboru witamin, a tym samym odpowiednia podaż jest potencjalnie najlepszym sposobem profilaktyki awitaminoz jeszcze przez rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Niedobory dietetyczne wynikają nie tylko ze specyfiki diety ubogobiałkowej czy niskopotasowej, ale też z predyspozycji do rozwoju PChN u pacjentów w wieku podeszłym i związanych z nim trudności w samodzielnym przygotowywaniu i spożywaniu posiłków czy chorób współistniejących, takich jak cukrzyca albo depresja [18].

Dieta niskobiałkowa i niskofosforanowa ma udokumentowany wpływ na zawartość witamin rozpuszczalnych w wodzie [19]. Ograniczenie podaży białka z 60 g/dobę do 40 g/dobę prowadzi do zmniejszenia zawartości tiaminy w diecie z 1 mg do 0,6 mg, kwasu foliowego z 290 µg do 260 µg, a witaminy B6 i ryboflawiny z 1,2 mg do odpowiednio 1,0 mg oraz 0,8 mg [14, 16]. W każdym przypadku jest to ilość witaminy poniżej dobowej wartości rekomendowanej dla osób zdrowych [20]. Nawet przy zawartości białka w diecie na poziomie 80 g/dobę zaspokojone jest zapotrzebowanie jedynie na witaminę C i B12. Pozostaje to w zgodzie z obserwacją, że zmniejszenie przyjmowania składników odżywczych rozpoczyna się na wczesnym etapie PChN, nawet już w stadium 3. [21, 22].

Dodatkowym problemem pozostaje także nadmierna utrata witamin z moczem. Aktywna reabsorpcja cewkowa ma udowodnione znaczenie w zachowaniu odpowiednich zasobów kwasu askorbinowego, tiaminy, ryboflawiny,

niacyny i kobalaminy [2]. Szacuje się, że w czasie jednej doby około 2 g witaminy C podlega filtracji kłębuszkowej u osoby dorosłej. Jeżeli ta ilość nie zostanie wchłonięta zwrotnie, dzięki nienaruszonym mechanizmom cewkowym, ulega utracie w ilości znacznie przekraczającej jej dobową podaż w diecie [23]. Zaangażowanie nerek w homeostazę witamin rozpuszczalnych w wodzie ma też taką konsekwencję, że w zaawansowanym stadium PChN wydalanie witamin, a także ich aktywnych i nieaktywnych metabolitów znacznie się zmniejsza. Prowadzi to do bardzo wysokich stężeń witamin obserwowanych w surowicy i tkankach, przy ich jednoczesnym funkcjonalnym niedoborze. Zjawisko to zostało dobrze poznane w przypadku witaminy B6 [24]. Aktywna biologicznie pochodna tej witaminy, fosforan pirydoksalu (PLP), tworzona jest przy udziale oksydazy, obecnej wybiórczo w nerce, wątrobie i mózgu. Stężenie PLP w osoczu jest uzależnione od aktywności fosfatazy alkalicznej oraz stężenia fosforanów [25]. Tłumaczy to niedobór PLP u chorych z PChN. W warunkach fizjologicznych PLP ulega przekształceniu do nieaktywnego metabolitu: kwasu 4-pirydoksynowego (4-PA). Stężenie tego związku wzrasta proporcjonalnie do stopnia niewydolności nerek i jest wysokie mimo bezwzględnego niedoboru witaminy B6 w omawianej grupie pacjentów [24]. W warunkach fizjologicznych klirens 4-PA jest dwukrotnie wyższy od klirensu kreatyniny, natomiast w PChN staje się wiarygodnym markerem stopnia upośledzenia filtracji kłębuszkowej [24, 26].

Kolejnym czynnikiem ryzyka niedoboru witamin jest polipragmazja. Wiele stosowanych leków prowadzi do upośledzonego wchłaniania witamin z przewodu pokarmowego, ale są też leki interferujące bezpośrednio z działaniem określonych witamin. Dzieje się tak w przypadku witaminy B6 przy przyjmowaniu: izoniazyd, tyroksyny, teofiliny, hydralazyny, penicylaminy czy doustnych leków antykoncepcyjnych oraz w przypadku kwasu foliowego, z którego metabolizmem interferują: barbiturany, cykloseryna, pirymetamina, difenylhydantoina, triamteren, metotreksat, trimetoprim, pentamidyna i salicylazosulfapyrydyna [3]. W przypadku większości witamin czynnikiem zwiększającym ryzyko niedoboru jest także alkohol.

Wymienionym wyżej czynnikiem ryzyka niedoboru witamin towarzyszą występujące w PChN upośledzone wchłanianie, zaburzenia metaboliczne, stan zapalny oraz zwiększo-

ny katabolizm. Mimo tak licznych przyczyn ewentualnych awitaminoz klinicznie jawne formy tego powikłania opisywane są niemal wyłącznie w okresie leczenia dializami i są to formy o dramatycznym, często śmiertelnym przebiegu [27–31]. Tymczasem istnieją przesłanki teoretyczne (tab. 1) pozwalające przypuszczać, że do rozwoju niedoboru witamin dochodzi długo przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Świadomość tego faktu powinna skłonić do poświęcenia większej uwagi mikroskładnikom odżywczym podczas oceny stanu odżywienia pacjentów z PChN w stadiach 3.–5., szczególnie jeżeli stosują oni diety niedoborowe (niskobiałkowe, niskopotasowe czy niskofosforanowe). Niestety dostępna wie-

Tabela 1. Wyczerpywanie zapasów tkankowych witamin rozpuszczalnych w wodzie po wycofaniu ich z diety [16]

Witamina	Czas wyczerpania zasobów
B1	4–10 dni
B2	3–4 miesiące
B6	3–4 miesiące
B9	1–1,5 roku
B12	3–5 lat
C	3–4 miesiące

dza na temat ryzyka niedoborów poszczególnych witamin oraz wskazań do ich suplementacji jest bardzo fragmentaryczna (tab. 2), co wskazuje na potrzebę badań w tym zakresie.

Tabela 2. Dostępne dane dotyczące ryzyka niedoboru witamin rozpuszczalnych w wodzie i zalecenia ich suplementacji u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadiach 3.–5. leczonych zachowawczo

Witamina	*Średnie zalecane spożycie u osób zdrowych [20]	Ryzyko niedoboru w stadiach 3.–5. PChN	Wskazania do suplementacji
B1 tiamina	1,1–1,3 mg/d.	Niedostateczna podaż w diecie [32] Nadmierne stężenia w osoczu i erytrocytach [32, 33] Nieadekwatne zasoby w testach czynnościowych z transketolazą [32, 34]	Brak danych Wobec ryzyka rozwoju ciężkiej encefalopatii w okresie dializoterapii chorzy mogą odnieść potencjalne korzyści z profilaktyki w niewielkich dawkach w okresie leczenia zachowawczego
B2 ryboflawina	1,1–1,3 mg/d.	Niedobór czynnościowy w erytrocytach w teście z reduktazą glutationu: — u 8% chorych na diecie bez ograniczeń — u 25% chorych przy podaży białka 1 g/kg/d. — u 41% przy podaży białka 0,6 g/kg/d. [35]	Brak danych Są teoretyczne podstawy do suplementacji przy dietach ubogobiałkowych
B3 niacyna	14–16 mg równoważnika niacyny/d.	Brak danych	Brak danych
B6 pirydoksyna	1,3–1,7 mg/d.	Zmniejszone spożycie z dietą wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby [36] Obniżone stężenia w osoczu [37] Nieprawidłowe testy czynnościowe z transaminazą aparginianową we krwi [36]	5 mg/d. według rekomendacji ESPEN i CARI [5, 38]
B7 biotyna	30 µg/d.**	Spożycie w zakresie rekomendowanego dla zdrowych osób dorosłych [39]	Brak danych
B9 kwas foliowy	400 µg równoważnika folianów/d.	Wysokie stężenia metabolitów kwasu foliowego (22–30 razy wyższe niż u osób zdrowych) [40]	Brak danych
B12 kobalamina	2,4 µg/d.	Brak danych Długi okres wyczerpywania zapasów ustrojowych może zapobiegać niedoborom	Brak danych
C kwas askorbinowy	75–90 mg/d.	Brak danych	CARI 60 mg/d. [38] ESPEN 30–60 mg/d. [5]

*Średnie zalecane spożycie u osób zdrowych przedstawiono w tabeli na poziomie RDA (*recommended dietary allowance* — zalecana porcja żywnościowa); **Średnie zalecane spożycie dla biotyny u osób zdrowych przedstawiono na poziomie AI (*adequate intake* — adekwatne spożycie); ESPEN — *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*; CARI — *Kidney Health Australia-Caring for Australasian with Renal Impairment Guidelines*

▶▶ Analiza danych zebranych prospektywnie w populacji pacjentów hemodializowanych uczestniczących w badaniu *Dialysis Outcome Practice Patterns Study* (DOPPS), obejmującym 16 345 pacjentów wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności o 16% (ryzyko względne 0,84, $p = 0,01$) u chorych otrzymujących suplementację witaminami rozpuszczalnymi w wodzie ◀◀

Analiza danych zebranych prospektywnie w populacji pacjentów hemodializowanych uczestniczących w badaniu *Dialysis Outcome Practice Patterns Study* (DOPPS), obejmującym 16 345 pacjentów wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności o 16% [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,84, $p = 0,01$] u chorych otrzymujących suplementację witaminami rozpuszczalnymi w wodzie [15]. Co więcej, zaobserwowano także, że śmiertelność ogólna w poszczególnych ośrodkach dializ korelowała z odsetkiem chorych otrzymujących suplementację (RR 0,98 na każde 10% suplementowanych pacjentów). Dotychczas brakuje danych pozwalających przewidzieć, czy podobna zależność może występować także w grupie pacjentów z PChN w stadiach 3.–5. Nie można jednak wykluczyć, że część chorych z tej grupy przyjmuje niekontrolowane ilości suplementów dostępnych bez recepty, w których pewne witaminy mogą

występować w potencjalnie szkodliwych dawkach, przy nadal niedostatecznej podaży pozostałych. Z racji istotnej redukcji filtracji kłębuszkowej przedawkowanie witamin rozpuszczalnych w wodzie stanowi realne zagrożenie, jednak nie zostało ono dotychczas opisane. Może to wynikać z faktu, że nieznane są objawy i skutki takiego powikłania.

PODSUMOWANIE

Wiedza na temat zapotrzebowania na witaminy rozpuszczalne w wodzie u chorych z PChN w okresie leczenia zachowawczego jest niedostateczna. Zebrane dotychczasowe dane sugerują jednak, że ryzyko niedoboru jest znaczne. Należy zwrócić uwagę na ryzyko toksycznego działania witamin rozpuszczalnych w wodzie suplementowanych w nadmiarze u chorych z upośledzeniem filtracji kłębuszkowej. Konsekwencje takiego powikłania są nieznane.

STRESZCZENIE

Niedobór witamin jest jedną z form niedożywienia. Przewlekła choroba nerek (PChN) predysponuje do tego powikłania ze względu na specyfikę diety, upośledzone wchłanianie, nieprawidłowy metabolizm oraz straty z moczem. Ocena zasobów witamin jest trudna w PChN ze względu na niepewną wielkość strat związanych ze stopniowo pogarszającą się funkcją nerek. Dodatkowo, oznaczenie stężeń poszczególnych witamin rozpuszczalnych w wodzie (z wyjątkiem witaminy B12, kwasu foliowego) nie jest możliwe w ramach rutynowych badań laboratoryjnych. Wiedza o funkcji i zasobach witamin

u pacjentów z niskimi wartościami współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) jest fragmentaryczna i nieusystematyzowana. Zagadnienie niedoborów witamin rozpuszczalnych w wodzie oraz ich suplementacji w poszczególnych stadiach PChN wymaga dalszych zakrojonych na dużą skalę badań. Jednak dostępne zalecenia dotyczące zalecanego spożycia i suplementacji witamin rozpuszczalnych w wodzie powinny być uwzględniane w codziennej praktyce.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 2, 113–117

Słowa kluczowe: suplementacja witamin rozpuszczalnych w wodzie, niedobór witamin, przewlekła choroba nerek

Piśmiennictwo

1. Rocco M.V., Paranandi L., Burrowes J.D. i wsp. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 245–256.
2. Handelman G.J., Levin N.W. Guidelines for vitamin supplements in chronic kidney disease patients: what is the evidence? *J. Ren. Nutr.* 2011; 21: 117–119.
3. Steiber A.L., Kopple J.D. Vitamin status and needs for people with stages 3–5 chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2011; 21: 355–368.
4. Stenvinkel P., Carrero J.J., Axelsson J. i wsp. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 505–521.
5. Cano N., Fiaccadori E., Tesinsky P. i wsp. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 295–310.
6. Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. i wsp. EBP guideline on nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 2): ii45–ii87.
7. Czekalski S., Rutkowski B., Małgorzewicz S. i wsp. Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 183–188.
8. Rutkowski B., Małgorzewicz S., Łysiak-Szydłowska W. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 138–142.
9. Jankowska M., Storoniak H., Rutkowski P. Zaburzenia gospodarki witamin rozpuszczalnych w wodzie u pacjentów hemodializowanych. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 5–13.

10. Janusz-Grzybowska E. Stężenia witaminy C podczas zabiegu hemodializy. Praca doktorska. Uniwersytet Jagielloński, Kraków 2005.
11. Jankowska M., Dębska-Ślizień A., Kunicka D. i wsp. Vitamin B6 index and carnitine serum levels in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 212A.
12. Jankowska M., Dębska-Ślizień A. i wsp. Ascorbic acid losses during single hemodialysis session. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2003; 33: 289–293.
13. Małgorzewicz S., Jankowska M., Kaczkan M. i wsp. Gospodarka witaminami i mikroelementami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Wiad. Lek.* 2014; 67: 33–38.
14. Descombes E., Hanck A.B., Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int.* 1993; 43: 1319–1328.
15. Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L., Gillespie B.W. i wsp. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 293–299.
16. Clase C.M., Ki V., Holden R.M. Water-soluble vitamins in people with low glomerular filtration rate or on dialysis: a review. *Semin. Dial.* 2013; 26: 546–567.
17. Makoff R. Vitamin replacement therapy in renal failure patients. *Miner. Electrolyte Metab.* 1999; 25: 349–351.
18. Volkert D., Schrader E. Dietary assessment methods for older persons: what is the best approach? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2013; 16: 534–540.
19. Piper C.M. Very-low-protein diets in chronic renal failure: nutrient content and guidelines for supplementation. *J. Am. Diet Assoc.* 1985; 85: 1344–1346.
20. Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej — nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia: Warszawa 2012.
21. Kovesdy C.P., Anderson J.E., Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1232–1237.
22. Kopple J.D., Greene T., Chumlea W.C. i wsp. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000; 57: 1688–1703.
23. Handelman G.J. New insight on vitamin C in patients with chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2011; 21: 110–112.
24. Coburn S.P., Reynolds R.D., Mahuren J.D. i wsp. Elevated plasma 4-pyridoxic acid in renal insufficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 57–64.
25. Jankowska M., Dębska-Ślizień A. Witamina B-6 w przewlekłej niewydolności nerek. *Przegl. Lek.* 2006; 63: 139–141.
26. Zempleni J., Kübler W. Metabolism of vitamin B6 by human kidney. *Nutr. Res.* 1995; 15: 187–192.
27. Hung S.C., Hung S.H., Tarrg D.C. i wsp. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 941–947.
28. Ueda K., Takada D., Mii A. i wsp. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin. Exp. Nephrol.* 2006; 10: 290–293.
29. Ihara M., Ito T., Yanagihara C. i wsp. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1999; 101: 118–121.
30. Nakashima Y., Ito K., Nakashima H. i wsp. Wernicke's encephalopathy that developed during the introduction period of peritoneal dialysis. *Intern. Med.* 2013; 52: 2093–2097.
31. Ihle B.U., Gillies M. Scurvy and thrombocytopenia in a chronic hemodialysis patient. *Aust. NZJ Med.* 1983; 13: 523.
32. Frank T., Czeche K., Bitsch R. i wsp. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2000; 70: 159–166.
33. Frank T., Bitsch R., Maiwald J. i wsp. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfotiamine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 251–257.
34. Pietrzak I., Baczyk K. Comparison of the thiamine level in blood and erythrocyte transketolase activity in hemodialyzed and nondialyzed patients during recombinant human erythropoietin therapy. *Miner. Electrolyte Metab.* 1997; 23: 277–282.
35. Porrini M., Simonetti P., Ciappellano S. i wsp. Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1989; 59: 304–308.
36. Kopple J.D., Mercurio K., Blumenkrantz M.J. i wsp. Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1981; 19: 694–704.
37. Podda G.M., Lussana F., Moroni G. i wsp. Abnormalities of homocysteine and B vitamins in the nephrotic syndrome. *Thromb. Res.* 2007; 120: 647–652.
38. Pollock C., McMahon L. (CARI) CfAwRI. The CARI guidelines. *Biochemical and haematological targets guidelines. Haemoglobin. Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (supl. 4): S108–S115.
39. Holden R.M., Ki V., Morton A.R. i wsp. Fat-soluble vitamins in advanced CKD/ESKD: a review. *Semin. Dial.* 2012; 25: 334–343.
40. Hannisdal R., Ueland P.M., Svardal A. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of folate and folate catabolites in human serum. *Clin. Chem.* 2009; 55: 1147–1154.